

Evaluation de la balance bénéfico-risque en utilisant les comparaisons par paire généralisées

Package BuyseTest

Julien PERON, Marc BUYSE, Brice OZENNE, Pascal ROY

Juin 2015

Service de Biostatistiques des HCL – LBBE UMR 5558



PLAN

- **Introduction**
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- **Avantages et limites**

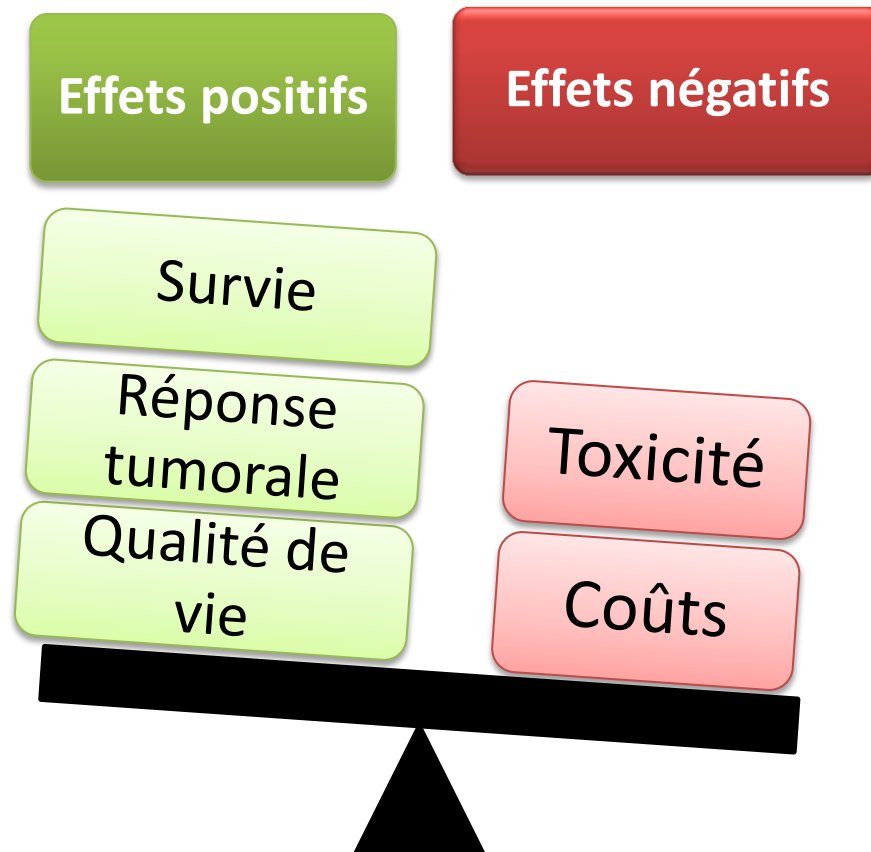
PLAN

- **Introduction**
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- **Avantages et limites**

Introduction

Dans les essais cliniques

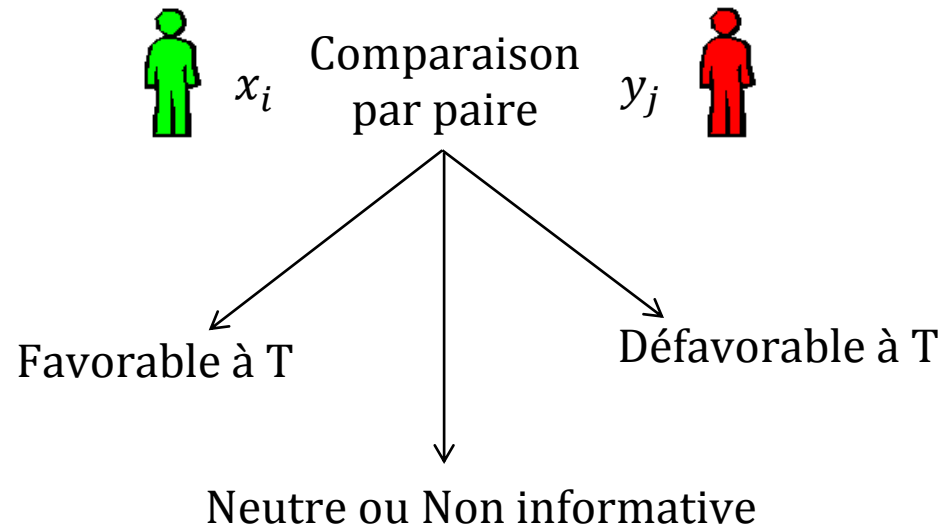
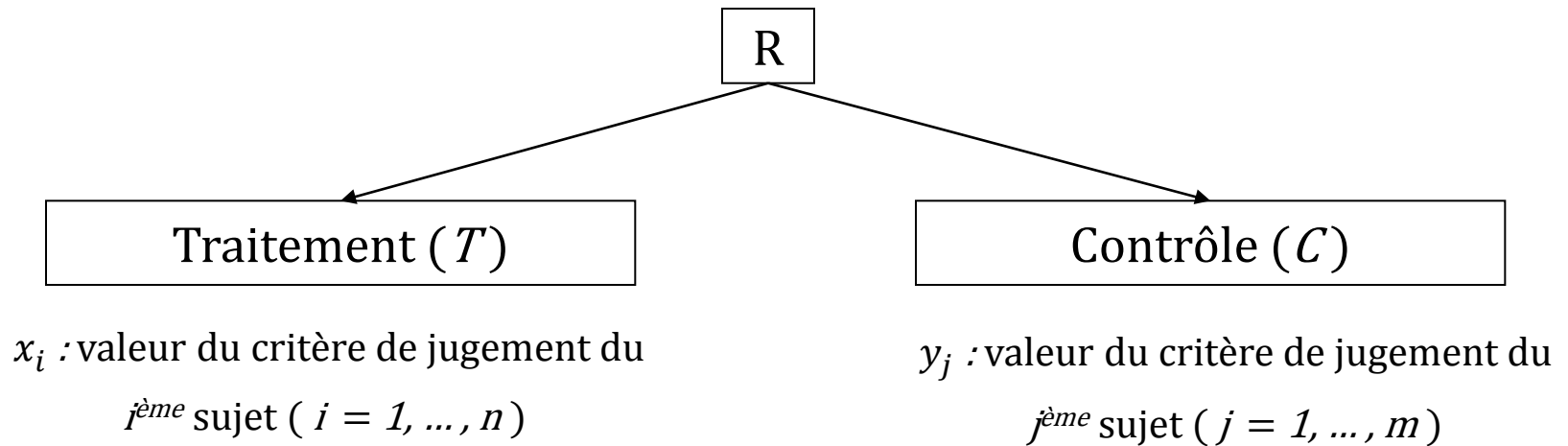
- Un critère de jugement principal
- Nombreux critères de jugement secondaires



PLAN

- Introduction
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- **Avantages et limites**

Méthodes – Les comparaisons par paire



Méthodes – Mise en place de seuils

Critère de jugement continu

Paire	Classement
$x_i - y_j > \tau$	Favorable
$x_i - y_j < (-\tau)$	Défavorable
$ x_i - y_j \leq \tau$	Neutre
x_i ou y_j manque	Non informative

Méthodes - Mise en place de priorités

Critère de Première Priorité	Critère de Seconde Priorité	Classement de la paire
Favorable	NA	Favorable
Défavorable	NA	Défavorable
Non informative	Favorable	Favorable
Non informative	Défavorable	Défavorable
Non informative	Non informative	Non informative

Méthodes - Mise en place de priorités

Critère de Première Priorité	Critère de Seconde Priorité	Classement de la paire
Favorable	NA	Favorable
Défavorable	NA	Défavorable
Non informative	Favorable	Favorable
Non informative	Défavorable	Défavorable
Non informative	Non informative	Non informative

Méthodes - Mise en place de priorités

Critère de Première Priorité	Critère de Seconde Priorité	Classement de la paire
Favorable	NA	Favorable
Défavorable	NA	Défavorable
Non informative	Favorable	Favorable
Non informative	Défavorable	Défavorable
Non informative	Non informative	Non informative

Méthodes – Classement des paires

$$U_{ij} = \begin{cases} + 1 & \text{si la paire } (i, j) \text{ est favorable} \\ - 1 & \text{si la paire } (i, j) \text{ est défavorable} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\Delta = U = \frac{1}{m \cdot n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m U_{ij}$$

Δ est nommé « **Chance of a better outcome** » ou « **propension au succès** »

Une distribution empirique de Δ peut être obtenue par rerandomisation

$$\Delta \text{ estime } \mathbb{P}(X > Y) - \mathbb{P}(Y > X)$$

PLAN

- Introduction
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- **Avantages et limites**

Quelques notations

- x_i^0 et y_j^0 : temps jusqu'à l'événement
- x_i and y_j : temps jusqu'à l'observation
- Indicatrices d'événement:

$$\delta_i = \left. \begin{array}{l} 1 \text{ si } x_i = x_i^0 \\ 0 \text{ si } x_i < x_i^0 \end{array} \right\} \text{ groupe T}$$

$$\varepsilon_j = \left. \begin{array}{l} 1 \text{ si } y_j = y_j^0 \\ 0 \text{ si } y_j < y_j^0 \end{array} \right\} \text{ groupe C}$$

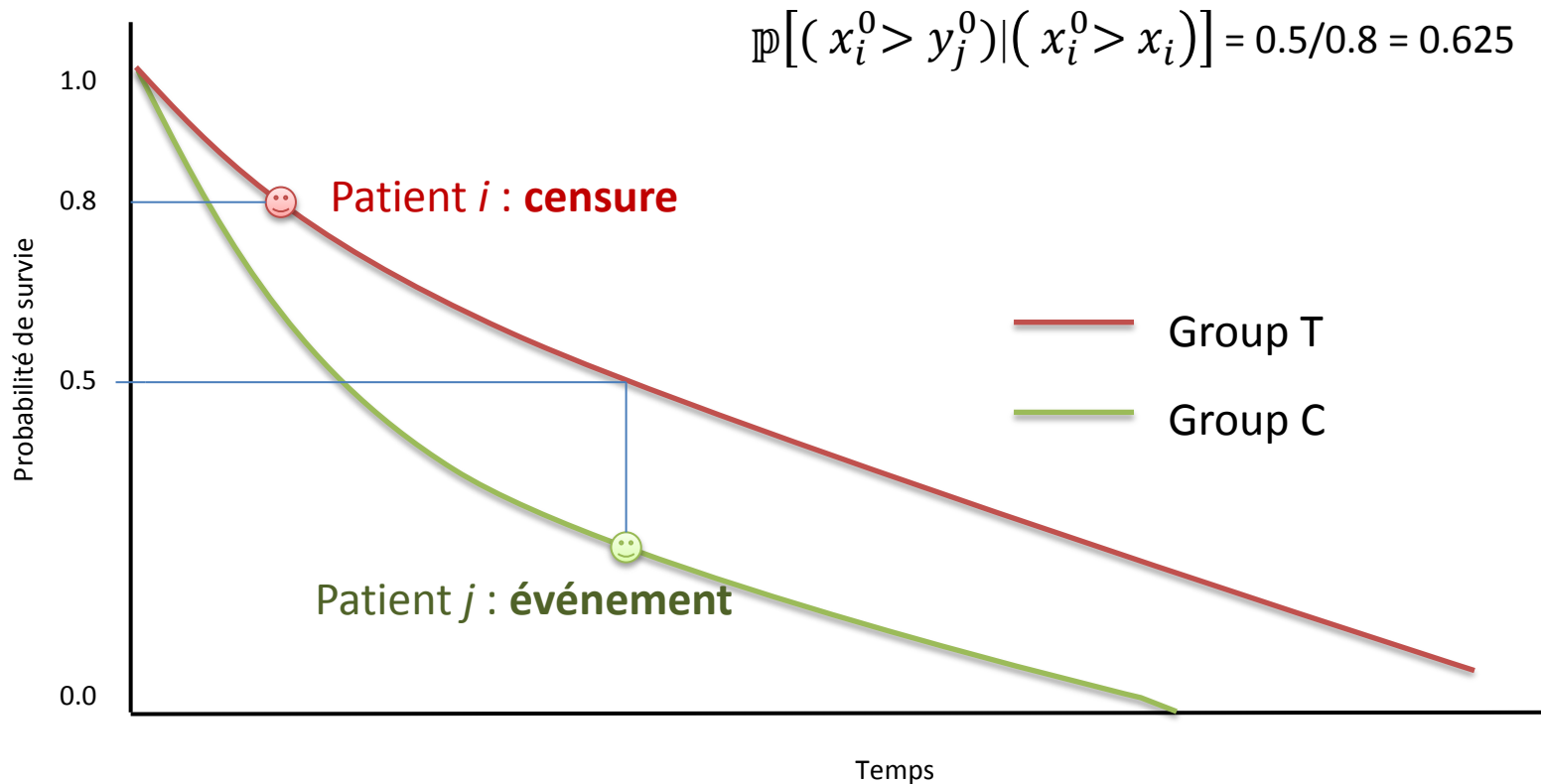
- Fonction de survie:

$$S_T(t) = \mathbb{P} [x_i^0 \geq t] \text{ et } S_C(t) = \mathbb{P} [y_j^0 \geq t]$$

$(\delta_i, \varepsilon_j)$	$x_i - y_j \geq \tau$	$x_i - y_j \leq -\tau$	$ x_i - y_j < \tau$
(1, 1)	Favorable	Défavorable	Neutre
(0, 1)	Favorable	Non informative	Non informative
(1, 0)	Non informative	Défavorable	Non informative
(0, 0)	Non informative	Non informative	Non informative

Extension prenant en compte les temps jusqu'à censure

Basée sur l'estimateur de la fonction de survie de Kaplan-Meier



Extension prenant en compte les temps jusqu'à censure

Pour chaque paire non « classable », on calcule :

$$\mathbb{P}(x_i^0 > y_j^0 + \tau), \text{ et } \mathbb{P}(y_j^0 > x_i^0 + \tau)$$

Participation au score de chaque paire :

$$p_{ij} = \mathbb{P}(x_i^0 > y_j^0 + \tau) - \mathbb{P}(y_j^0 > x_i^0 + \tau)$$



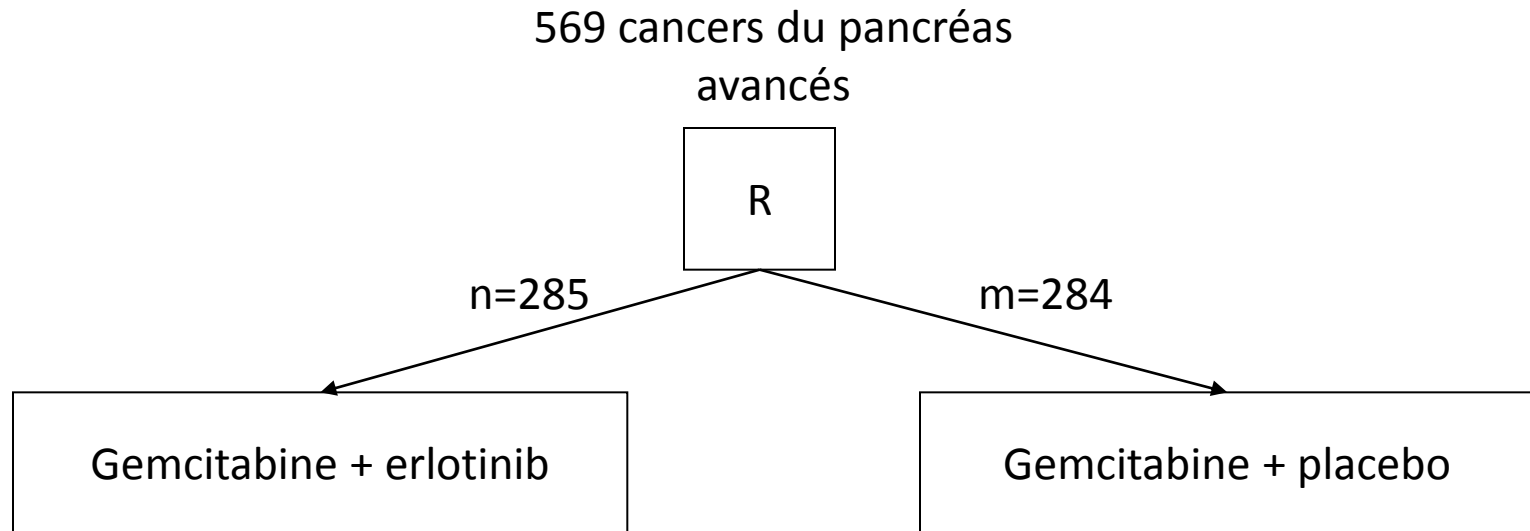
Gain en puissance

Estimation non biaisée de Δ

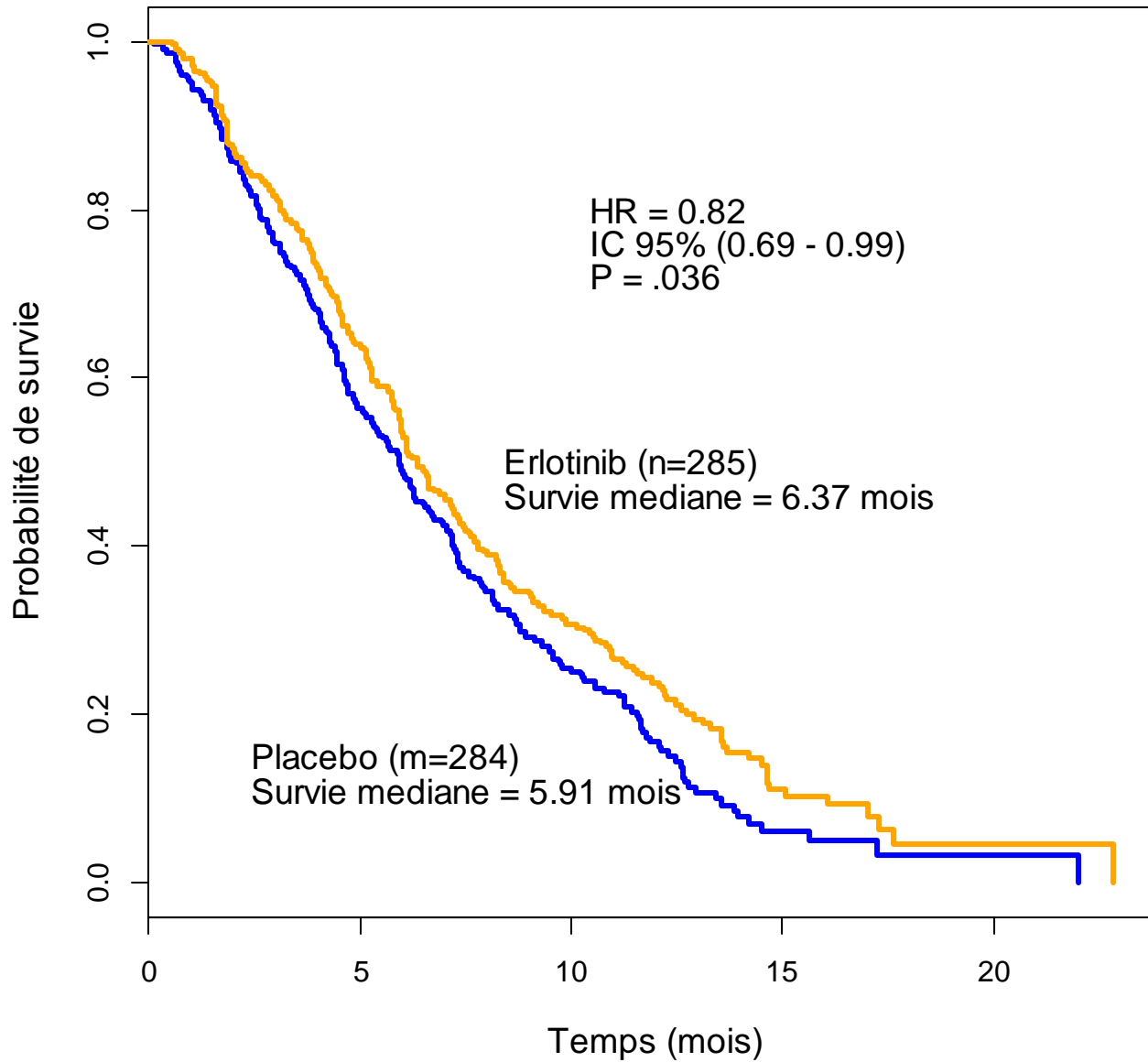
PLAN

- Introduction
- Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- Avantages et limites

l'essai NCIC PA-3



l'essai NCIC PA-3



Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

Grade max d'EI*	Groupe Erlotinib (n=282)	Groupe Placebo (n=280)
Grade 1	48 (17%)	69 (24.6%)
Grade 2	118 (41.8%)	89 (31.8%)
Grade 3	72 (25.5%)	47 (16.8%)
Grade 4	11 (3.9%)	6 (2.1%)
Grade 5	4 (1.4%)	3 (1.1%)

*EI = Evénement Indésirable

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

Grade max d'EI*	Groupe Erlotinib (n=282)	Groupe Placebo (n=280)
Grade 1	48 (17%)	69 (24.6%)
Grade 2	118 (41.8%)	89 (31.8%)
Grade 3	72 (25.5%) 29,4%	47 (16.8%) 18,9%
Grade 4	11 (3.9%)	6 (2.1%)
Grade 5	4 (1.4%)	3 (1.1%)

*EI = Evénement Indésirable

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

```
>head(PA3, 3)
```

	id_num	group	ps_strat	extstrat	time	event	gradeTOX
1	100	1	1	L	1.839836	1	1
2	101	0	1	D	5.683778	1	2
3	102	0	1	D	15.638604	1	2

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

```
require(BuyseTest)
GPC <- BuyseTest(data=PA3,
  endpoint=c("time","gradeTOX"),
  treatment="group",
  type=c("TTE","cont"),
  censoring=c("event",NA),
  threshold=c(2,0),
  method="Peron")
```

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

	Erlotinib > Placebo (%)	Placebo > Erlotinib (%)	Δ erlotinib
1 : Survie (Seuil = 2 mois)	40.3	34.5	5.8
2 : Grade max d'EI	6.8	12.4	-5.6
Global	47.1	46.9	0.2 (P=.96)

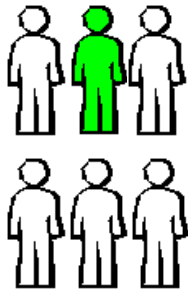
PLAN

- **Introduction**
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
- **Avantages et limites**

Avantages

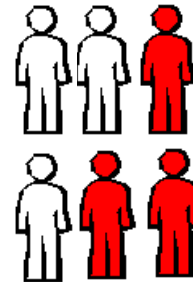
- Estimation d'un paramètre reflétant le bénéfice clinique du traitement : « propension au succès»
- Reflet de la probabilité pour un patient pris au hasard dans le groupe T d'aller mieux qu'un patient pris au hasard dans le groupe C

Groupe T



$$\Delta = \mathbb{P}(X > Y) - \mathbb{P}(Y > X)$$

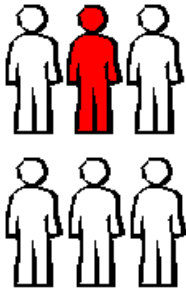
Groupe C



Avantages

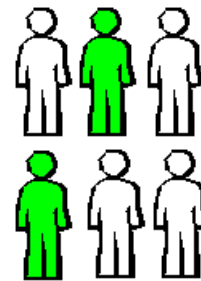
- Estimation d'un paramètre reflétant le bénéfice clinique du traitement : « propension au succès »
- Reflet de la probabilité pour un patient pris au hasard dans le groupe T d'aller mieux qu'un patient pris au hasard dans le groupe C

Groupe T



$$\Delta = \mathbb{P}(X > Y) - \mathbb{P}(Y > X)$$

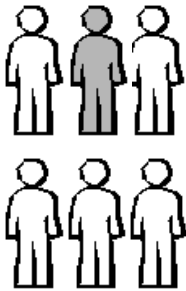
Groupe C



Avantages

- Estimation d'un paramètre reflétant le bénéfice clinique du traitement : « propension au succès »
- Reflet de la probabilité pour un patient pris au hasard dans le groupe T d'aller mieux qu'un patient pris au hasard dans le groupe C

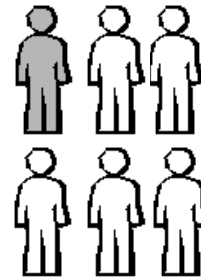
Groupe T



$$\mathbb{P}(Y = X)$$

$$\Delta = \mathbb{P}(X > Y) - \mathbb{P}(Y > X)$$

Groupe C



Inconvénients

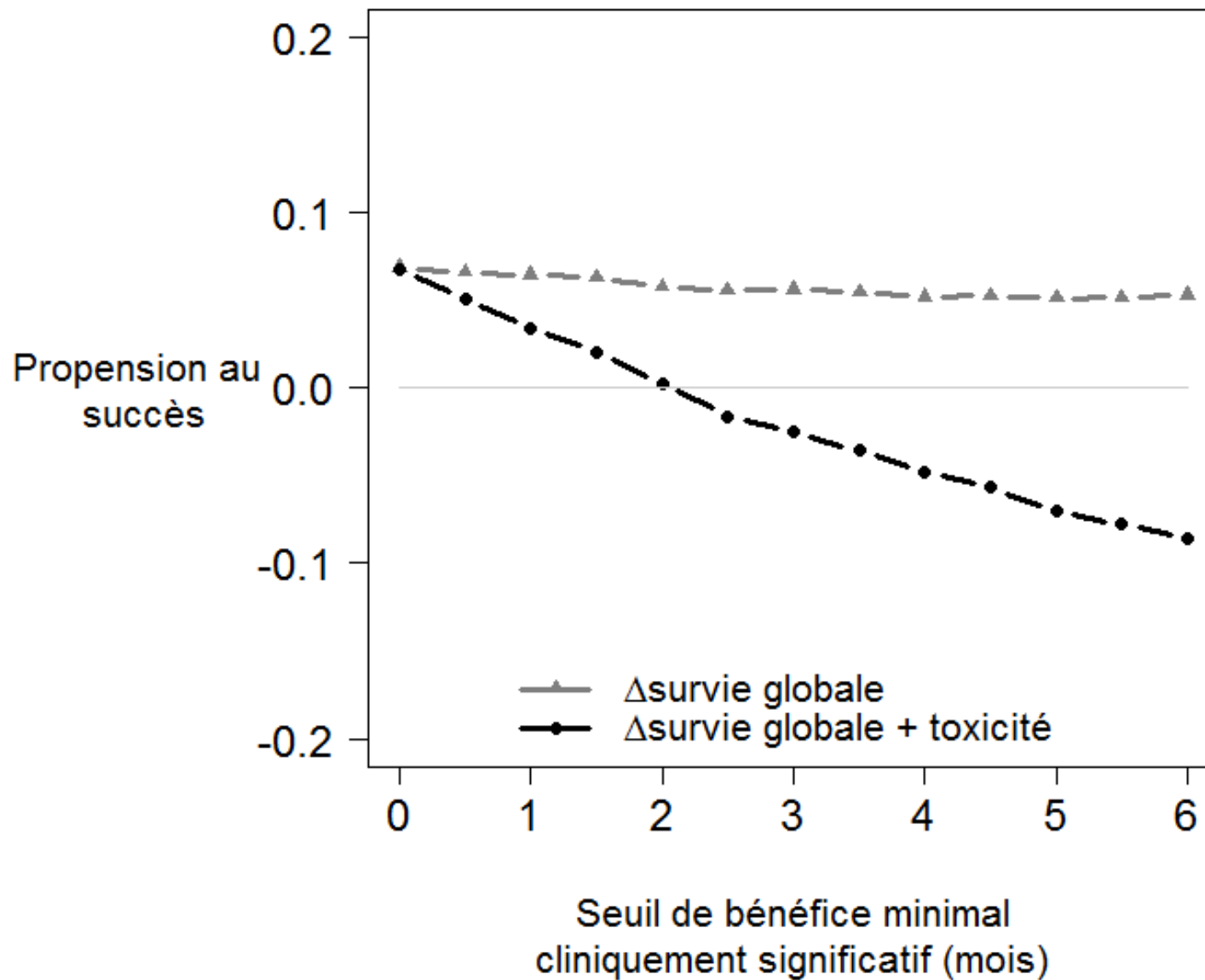
- Nécessité de définir à priori ce qu'est un « meilleur résultat »
 - Quels critères de jugements
 - Ordre des priorités
 - Seuils de significativité clinique
- Analyses de sensibilité pour évaluer l'importance de ces choix

Merci

PLAN

- **Introduction**
- **Méthodes : Les comparaisons par paires généralisées**
 - Principes généraux
 - Extension aux critères de jugement de type survie
- **Etude de la balance bénéfice-risque de l'erlotinib**
 - Analyse principale
 - Analyses de sensibilité (choix des seuils et des priorités)
- **Avantages et limites**

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3



Extension prenant en compte les temps jusqu'à censure

Pour chaque paire non « classable », on calcule :

$$\mathbb{P}[x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \delta_i, \varepsilon_j], \text{ et} \\ \mathbb{P}[y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \delta_i, \varepsilon_j]$$

La participation au score de chaque paire est :

$$p_{ij} = \mathbb{P}[x_i^0 > y_j^0 + \tau] - \mathbb{P}[y_j^0 > x_i^0 + \tau].$$



Estimation non biaisée de Δ

L'analyse des priorités suivantes est pondérée par :

$$\omega_{ij} = \mathbb{P}[(|x_i^0 - y_j^0| < \tau) | x_i, y_j, \delta_i, \varepsilon_j]$$

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

Priorité	Seuil	Erlotinib > Placebo (%)	Placebo > Erlotinib (%)	Δ erlotinib
1 : SG	6 mois	22.7	16.3	6.4
2 : Grade max d'EI	≥ 3 grades	2.2	5.6	-3.4
3 : SG	3 mois	12.0	10.3	1.7
4 : Grade max d'EI	≥ 2 grades	2.9	6.0	-3.1
5 : SG	0 mois	11.4	10.6	0.8
6 : Grade max d'EI	≥ 1 grade	0	0.1	0
Global		51.2	48.9	2.3 (P=.62)

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

Priority	Seuil	Probabilité pour une paire de classer		
		Erlotinib > Placebo (%)	Placebo > Erlotinib (%)	Δ erlotinib
1 : SG	6 mois	22.7	16.3	6.4
2 : SSP	6 mois	4.2	2.3	1.9
3 : Grade max d'EI	3 grades	2.1	5.0	-2.9
4 : SG	3 mois	9.8	9.0	0.8
5 : SSP	3 mois	3.3	2.5	0.9
6 : Grade max d'EI	2 grades	2.2	4.3	-2.1
7 : SG	0 mois	8.2	7.8	0.4
8 : SSP	0 mois	0.1	0.0	0
9 : Grade max d'EI	1 grade	0	0	0
Global		49.2	50.4	5.3 (P=.30)

Rapport bénéfice risque dans l'essai NCIC PA-3

Priority	Seuil	Probabilité pour une paire de classer		
		Erlotinib > Placebo (%)	Placebo > Erlotinib (%)	Δ erlotinib
1 : SG	6 mois	22.7	16.3	6.4
2 : SSP	6 mois	4.2	2.3	1.9
3 : Grade max d'EI	3 grades	2.1	5.0	-2.9
4 : SG	3 mois	9.8	9.0	0.8
5 : SSP	3 mois	3.3	2.5	0.9
6 : Grade max d'EI	2 grades	2.2	4.3	-2.1
7 : SG	0 mois	8.2	7.8	0.4
8 : SSP	0 mois	0.1	0.0	0
9 : Grade max d'EI	1 grade	0	0	0
Global		49.2	50.4	5.3 (P=.30)

Rapport bénéfico risque dans l'essai NCIC PA-3, avec la méthode standard

	proportion of pairs (%)		Δ erlotinib
	Erlotinib > Placebo	Placebo > Erlotinib	
1 : OS (Threshold = 2 months)	37.0	32.3	4.7
2 : Worst related AE grade*	7.5	15.7	-8.3
Overall	44.5	48.1	-3.6 (P=.51)

* Worst related adverse events is analyzed as a continuous variable

Main analysis of the benefit-risk balance of the erlotinib and gemcitabine combination

La procédure standard

$(\delta_i, \varepsilon_j)$	$x_i - y_j > \tau$	$x_i - y_j < -\tau$	$ x_i - y_j < \tau$
$(1, 1)$	1	-1	0 (Neutre)
$(0, 1)$	1	0 (NI)	0 (NI)
$(1, 0)$	0 (NI)	-1	0 (NI)
$(0, 0)$	0 (NI)	0 (NI)	0 (NI)

NI = Non Informative

Valeurs du score attribué à chaque paire en fonction d'un seuil τ représentant la différence minimale cliniquement significative

Extension prenant en compte les temps jusqu'à censure

$(\delta_i, \varepsilon_j)$	$x_i - y_j > \tau$	$x_i - y_j < -\tau$	$ x_i - y_j < \tau$
(1, 1)	1	-1	0
(0, 1)	1	$\frac{\hat{S}_T(y_j + \tau) + \hat{S}_T(y_j - \tau)}{\hat{S}_T(x_i)} - 1$	$\frac{\hat{S}_T(y_j + \tau)}{\hat{S}_T(x_i)}$
(1, 0)	$1 - \frac{\hat{S}_C(x_i + \tau) + \hat{S}_C(x_i - \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$	-1	$-\frac{\hat{S}_C(x_i + \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$
(0, 0)	$1 - \frac{\hat{S}_C(x_i - \tau) + \hat{S}_C(x_i + \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$ $- \int_{\substack{t > x_i - \tau \\ t \in \{y_j\} \\ \varepsilon_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_T(t + \tau)}{\hat{S}_T(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$ $- \int_{\substack{t > x_i + \tau \\ t \in \{y_j\} \\ \varepsilon_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_T(t - \tau)}{\hat{S}_T(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$	$-\int_{\substack{t > y_j \\ t \in \{y_j\} \\ \varepsilon_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_T(t + \tau) + \hat{S}_T(t - \tau)}{\hat{S}_T(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$ - 1	$-\int_{\substack{t > y_j \\ t \in \{y_j\} \\ \varepsilon_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_T(t + \tau)}{\hat{S}_T(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$ $-\int_{\substack{t > x_i + \tau \\ t \in \{y_j\} \\ \varepsilon_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_T(t - \tau)}{\hat{S}_T(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$ $-\frac{\hat{S}_C(x_i + \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$

Valeurs du score attribué à chaque paire en fonction d'un seuil τ représentant la différence minimale cliniquement significative